

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

THÈSE

N° 219

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean, Paul, Fernand PAILLARSE

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 22 Juin 1928 à BEAUCOURT (Territoire de Belfort)

présentée et soutenue publiquement le

ETUDE ANATOMOCLINIQUE
ET ETIOPATHOGENIQUE
DES PERFORATIONS DIGESTIVES
SURVENUES AU COURS
DE LA CORTICOTHERAPIE

Président : Monsieur L. de GENNES (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir Delavigne

PARIS - VI^e

1958

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:-

Année 1958

Nº

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jean, Paul, Fernand PAILLARSE

Externe des Hôpitaux de Paris

né le 22 juin 1928 à Beaucourt (Territoire
de Belfort)

--:-

Présentée et soutenue publiquement
le



--:-

ETUDE ANATOMOCLINIQUE ET ETIOPATHOGENIQUE
DES PERFORATIONS DIGESTIVES
SURVENUES AU COURS DE LA CORTICOTHERAPIE

--:-

Président : Monsieur L. de GENNES (Professeur)

--:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1958.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENARD, BROcq, CADENAT, CHABROL, CHAMPY,
 CHEVALLIER, CHEVASSU, DEBRE, DELBET, DONZELOT,
 GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, HAZARD,
 HEUYER, LAROCHE G., LAUBRY, LEMAITRE, LEVY-SOLAL,
 LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT,
 MONDOR, MONOD, MULON, OLIVIER, OMBREDANNE, STROHL,
 TANON, VELTER.

DOYEN Léon BINET
 Membre de l'Institut
 ASSESSEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	FASQUELLE
Biologie app. à l'Education phys. et aux Sports	} CHAILLET-BERT
Biologie Médicale	FAUVERT
Cancérologie méd., sociale	BERNARD J.
Carcinologie	REDON
Chimie Méd.	JAYLE
Clinique Chir.	{ Hôtel-Dieu MENEGAUX
	{ Salpêtrière MOULONGUET
	{ Cochin QUENU
	{ Beaujon SICARD
Clinique Chir. cardio-vasculaire	G. d'ALLAINES
Clinique Chir. réparatrice et orthop.	} MERLE d'AUBIGNE
Clinique de Cardiologie	MOUQUIN
Clinique Chir. infantile et d'orthop.	} FEVRE
Clinique Chir. pleuro-pulm.	MATHEY
Clinique de la Tuberculose	BERNARD Et.
Clinique de neuro-chir.	PETIT-DUTAILLIS
Clinique de Puéricult.	LELONG
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	} DEGOS
Clinique des mal. du sang	MARCHAL
Clinique mal. du système nerv.	ALAJOUANINE
Clinique des maladies des enf.	CATHALA
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET

Clinique des Maladies mentales et de l'encéphale	} DELAY
Clinique du diabète sucré et des maladies de la nutrition	} BOULIN
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO
Cliniques Médicales	{ BARIETY
	{ JUSTIN-BESANÇON
	{ MOREAU
	{ de GENNES
Clinique Méd.hydro-climat.thérap.	DEBRAY
Clinique médicale propédeutique	{ PASTEUR-VALLERY
	{ RADOT
Cliniques obstétricales	{ LANTUEJOUL
	{ VARANGOT
	{ LACOMME
Clinique ophtalmologique	RENARD
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Méd. et de la Chir.	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et Clinique lère Enfance	TURPIN
Hygiène et Méd. Préventive	JOANNON
Médecine du Travail	DESOLLE
Médecine Légale	PIEDELIEVRE
Parasitologie et hist.nat.Méd.	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE
Pathologie exotique	LAVIER
Path. expérimentale et comparée	LENEGRE
Path. Hum. et Immun. exp.	MERKLEN
Pathologie médicale	DECOURT
Path. et Thérapeut. générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	JULIEN MARIE
Pharmacologie et matière méd.	CHEYMOL
Physico-chimie méd.	N...
Physiologie	BINET
Physique médicale	DOGNON
Problèmes alimentaires (ch.t.pers.)	HAMBURGER
Radiologie médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	BROUET
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	LEMAIRE

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	{ CABROL	Pat. chir.	{ DUBOST
	{ DEBEYRE		{ FAUREL
	{ DELMAS		{ FLABEAU
	{ OLIVIER G.		{ GERMAIN
	{ Melle GAU-		{ GOSSET
Ana.Path.	{ THIER V.		{ LAURENCE
	{ BUSSER		{ LORTAT-JACOB
	{ GOUYGOU		{ OLIVIER (Cl.)
Bactério-)	{ CHRISTOL		{ POILLIEUX
logie)	{ NEVOT		{ THOMERET
Biol. Méd.	BOURLIERE		{ VERNE (J.M.)
Chimie méd.	{ ETTORI	Pat.expéri-	{ MAURICE
	{ POLONOVSKI J.	ment.	{ LOEPER
Dermato-syph.	DUPERRAT		{ BOUVIER
Embryologie	TUCHMANN		{ BOUDIN
Histologie	{ COUJARD		{ BRICAIRE
	{ N.		{ BRISSAUD
Hydrologie	CORNET		{ CASTAIGNE
Hygiène	{ BOYER		{ CONTE
	{ DEPARIS		{ DEROT
Mal.infect.	BASTIN	Path.Med.	{ DOMART
Médecine)	{ DEROBERT		{ LAMOTTE
légale et	{ GAULTIER		{ LAROCHE
du Trav.)	{ HADENGUE		{ MACREZ
Neurochir.	DAVID		{ MILLIEZ
Neurologie	LHERMITTE		{ PEQUIGNOT
	{ GRASSET		{ PERRAULT
	{ LE LORIER		{ RAMBERT
Obstétrique	LEPAGE		{ ROYER
	{ MERGER		{ THIEFFRY
	{ MORIN		{ TURIAF
	{ RAVINA		{ WOLFROMM
	{ ROBEY		{ POLONOVSKI Cl.
Ophtal-)	{ BREGEAT	Pédiatrie	{ MOZZICONACCI
mologie)	{ DESVIGNES		{ JOSEPH
Orthopédie	JUDET	Pharmacol.	Melle LEVY
Oto-rhino-)	{ AUBRY		{ BARGETON
laryngol.)	{ MADURO	Physiol.	{ DEJOURS
Parasito.	ELIMPT		{ PARROT
Parasito.col.	CHABAUD	Physique)	{ DJOURNO
	{ ABOULKER	Médicale)	{ GOUGEROT
	{ BARCAT	Pneumo-phtis.	KREIS
Pat. chir.	BAUMANN	Psychiatrie	{ BARUK
	{ CAUCHOIX		{ PICHOT

MM.

MM.

Psych.infant. N...
 Rhumatologie DELBARRE
 Stomato. { CHAPUT Mme
 CERNEA

Urologie..... KUSS
 Thérapeut..... CHASSAGNE

III.- PROFESSEURS HONORAIRES
 ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE
 pour le Service des Examens

M. LE LORIER.

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
 AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
 A TITRE PERMANENT

MM.

MM.

Clin.Chir. { AMELINE
 HUGUIER
 LEGER
 PADOVANI
 ROUX
 Clinique } { ECALLE
 obstét. } { MAYER
 Clin.opht. OFFRET

Urologie..... N...
 Clinique Méd. { DREYFUS
 HAGUENAU
 KOURILSKY

Secrétaire de la Faculté..... M. MOREL
 Secrétaire-Adjoint..... Melle CHAINTREUIL

o

Bibliothécaire en Chef..... Dr HAHN
 Conservateur..... Melle GOICHON
 { Melles DUMAITRE
 LE NOIR
 LAURENT
 QUIEVREUX

o

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
 l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
 dissertations qui lui seront présentées, doivent
 être considérées comme propres à leurs auteurs
 et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation
 ni improbation.

A mes chers Parents

A ma Famille

A tous mes Amis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548803_0073

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur L. de GENNES

Professeur de Clinique Médicale à
la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Broussais
Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette
thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris

Hommage respectueux.

ETUDE ANATOMOCLINIQUE ET ETIOPATHOGENIQUE
DES PERFORATIONS DIGESTIVES
SURVENUES AU COURS
DE LA CORTICOTHERAPIE

- :: - :: - :: - :: -

- I -

AVANT-PROPOS

-:-

Dès les débuts de la corticothérapie par la cortisone et l'A.C.T.H., les auteurs qui l'utilisaient ont signalé la possibilité de voir survenir des effets secondaires, des accidents dont certains prirent une très grosse importance : nous voulons parler de ces manifestations au niveau du tractus digestif, et correspondant cliniquement à des crises douloureuses suraiguës, à des hémorragies, et anatomopathologiquement à la constitution ou au réveil de lésions ulcéreuses, avec, fréquemment, perforation et péritonite.

Certes, sans être fréquents, ces accidents se sont montrés non exceptionnels, et ont demandé des explications étiopathogéniques. Les profonds bouleversements métaboliques exercés par la cortisone et l'A.C.T.H., l'action au niveau du tissu de granulation cicatriciel de ces hormones, pouvaient expliquer ce type d'effet secondaire.

Entre 1950, début de la corticothérapie clinique, et 1956, des perforations digestives ont bien été signalées, mais, semble-t-il, rarement. Puis vinrent les nouveaux dérivés cortisoniques, beaucoup plus actifs que les premières hormones utilisées, et de ce fait, pouvant être employés à dose moindre.

On pouvait donc espérer que les perforations digestives disparaîtraient pratiquement de la liste des effets secondaires de la corticothérapie. Or, il n'en fut rien, et les années 1956 et 1957 ont été marquées sinon par une recrudescence de ce type de complication thérapeutique, au moins par la publication d'un certain nombre de travaux, les uns rapportant des observations cliniques, les autres faisant état de recherches expérimentales, tous enfin se préoccupant de trouver à ces ulcères, à ces perforations, une explication physiopathologique satisfaisante.

Ainsi, les perforations digestives survenues chez des malades sous corticothérapie, connues depuis maintenant sept ou huit ans, reprennent toute leur actualité, par le fait qu'elles se produisent également avec la delta-cortisone, avec la métacortandracine, dont on attendait à efficacité accrue, une toxicité moindre.

Ce sont ces faits qui nous ont incité à reprendre la question dans son ensemble, tant du point de vue clinique et anatomopathologique, que physiopathogénique.

Dès 1950, THORN et ses collaborateurs se référant à une communication personnelle de SPIRO, écrivaient que :

"bien que des études très précises n'aient pas encore été entreprises et surtout terminées, l'impression clinique semble être que l'administration d'A.C.T.H. est susceptible d'aggraver les symptômes de l'ulcère gastro-duodénal".

Dans la publication des Armour Labora-

tories de Chicago, en date de 1950 également, il est écrit que :

"les malades porteurs d'ulcères gastriques et duodénaux étudiés jusqu'à ce jour, réagissent mal à l'A.C.T.H. Nous ne recommandons pas cette hormone aux ulcéreux gastro-duodénaux".

J.C. BECK et collaborateurs, toujours en 1950, ont décrit un cas de péritonite au cours du traitement par A.C.T.H. HABIF et HARE ont rapporté une observation de perforation d'ulcus duodénal en rapport avec un traitement par A.C.T.H.

SMYTH en 1951 a décrit un cas de récidive ulcéreuse au cours du traitement, puis y a ajouté bientôt deux autres observations personnelles, avec contrôle anatomopathologique dans un cas. Déjà à cette époque, SMYTH concluait qu'il existait suffisamment de faits pour interdire l'emploi de l'hormone chez les ulcéreux, guéris ou non.

GRAY et collaborateurs, en 1951 encore, étudiaient l'action de l'A.C.T.H. et de la cortisone sur l'estomac, et le rôle éventuel des hormones sur l'ulcère gastro-duodénal. CATHALA, en 1952, ayant traité un syndrome toxique avec choc chez le nourrisson par la cortisone, observait des perforations digestives en rapport avec le traitement hormonal.

SIGUIER et collaborateurs, en 1953, étudiaient les accidents digestifs graves de la thérapeutique hormonale par A.C.T.H. et cortisone. PERLES ayant utilisé la cortisone pour traiter une arthrite évolutive, devait, en 1953 encore, observer un cas de perforation duodénale

au cours même de la cure. BONNET enfin traitant un malade par la cortisone, assista à la perforation d'un ulcère de l'estomac.

En 1954 : je trouve deux publications relatives à la question des perforations digestives par corticothérapie :

- celle de WOLLAEGGER, qui étudie les effets secondaires des hormones sur les voies gastro-intestinales ;
- celle de SANDWEISS, qui décrit l'action des hormones sur l'ulcère gastro-duodénal.

En France, B. SAKKA avait consacré sa thèse aux perforations digestives et aux péritonites au cours de traitements par la cortisone et l'A.C.T.H. ; il se plaçait surtout sous l'angle clinique, et donna en 1955 un article résumant ses conclusions.

En 1955, PALMER décrit un cas de diverticulite perforée du côlon au cours d'un traitement par cortisone et A.C.T.H., tandis que BERGENTZ montre la possibilité d'ulcérations gastriques chez les malades sous cortisone et A.C.T.H. HIRSCHOWITZ, aux Etats-Unis, étudie le rôle des sécrétions gastriques dans l'activation des ulcères gastro-duodénaux sous l'effet de l'A.C.T.H. et le comportement de la viscosité du suc gastrique, le taux en pepsine de celui-ci, enfin le pepsinogène urinaire et plasmatique. Citons encore l'observation clinique de MILLER et SANDWEISS, concernant une perforation d'ulcère sur bouche de gastrectomie pendant un traitement par cortisone. En 1956, également, MERKLEN a vu chez un

malade traité par la métacortandracine pour lupus érythémateux, un ulcus duodénal perforer. Dans le cas de DUPERRAT, également traité par métacortandracine, un ulcère duodénal assoupi fut réveillé.

DEBRAY et collaborateurs, toujours en 1956, étudient les ulcères gastro-duodénaux de la delta-cortisonothérapie et COLARD précise l'action expérimentale des stéroïdes et de l'A.C.T.H. sur la sécrétion gastrique.

Enfin, en 1957, les auteurs français apportent de très importants documents sur la question :

CACHIN et collaborateurs précisent les rapports entre deltacortisone et ulcération gastrique.

LAMBLING, CACHIN et collaborateurs décrivent, du point de vue clinique mais aussi histologique, les lésions gastriques provoquées en clinique et expérimentalement par les dérivés cortisoniques.

BONFILS et LAMBLING étudient les ulcérations gastriques expérimentalement provoquées par la cortisone et la delta-cortisone .

Enfin, CONTE et collaborateurs ont vu chez deux malades traités par la delta-1-déhydrocortisone survenir des escarres gastro-duodénales multiples.

Ainsi, les documents se sont accumulés, faisant la preuve clinique, anatomopathologique, expérimentale aussi, des relations de causalité qu'il est possible d'observer entre le traitement par

dérivés de la cortisone, et apparition, ou réveil, de lésions ulcéreuses de la muqueuse digestive, lésions qu'il n'est pas rare de voir évoluer vers la perforation. Si ces faits d'observation sont indubitables, le mécanisme étiopathogénique de la constitution de ces lésions ulcéreuses demeure plus controversé. L'action de la cortisone et de ses dérivés est tellement complexe qu'on hésite à attribuer à tel ou tel aspect de ses propriétés la responsabilité des accidents observés. Et ce n'est pas là l'aspect le moins intéressant de la question qui nous occupe ici.

- II -

ETUDE CLINIQUE

-:-

Dans l'ensemble des cas concernant des perforations digestives chez des malades sous dérivés cortisoniques, on peut constater des faits négatifs et des faits positifs : parmi les faits négatifs, nous avons été frappé par l'absence de parallélisme entre les accidents de perforation d'une part, le dérivé utilisé, la posologie appliquée, le mode d'introduction, la durée du traitement, enfin, la maladie causale, d'autre part.

On ne peut pas rendre tel dérivé plus responsable qu'un autre des accidents digestifs ; mais on ne peut pas davantage déduire des observations un terrain morbide prédisposant, si ce n'est toutefois le terrain ulcéreux. Car devant un ulcère digestif pré-existant, mieux vaut s'abstenir d'administrer la cortisone et ses dérivés. Par contre, rien ne peut faire prévoir la survenue de ces accidents de perforation si aucune lésion ulcéreuse n'a pu encore être soupçonnée.

Ulcères provoqués, ulcères réveillés, ulcères perforés, peuvent par ailleurs occuper les différents étages du tractus digestif, estomac intact ou moignon de gastrectomie, duodénum, côlon. Cette dernière localisation (nous citerons plus loin un cas de diverticulite perforée du côlon) exclut le rôle souvent

invoqué d'une modification de la sécrétion gastrique génératrice de lésion de la muqueuse et donc de perforation. On a parlé d'un excès d'acide chlorhydrique, de pepsine. Mais nous reviendrons en détail sur ce point.

Avant d'en venir à des cas particuliers, consultons d'abord les statistiques.

En 1954, SANDWEISS trouvait dans la littérature médicale mondiale 28 observations détaillées d'ulcère digestif révélé sinon constitué en cours ou à la suite d'un traitement par cortisone ou A.C.T.H. En outre, 22 cas étaient mentionnés sans détail. Sur ces 50 malades, 22 n'avaient jamais présenté de symptômes ulcéreux, mais 23 étaient porteurs d'un ulcère reconnu, ou au moins suspecté. Dans cinq cas, les antécédents n'étaient pas précisés.

Seize malades avaient été antérieurement opérés pour leur ulcère, six fois pour perforation, deux fois pour perforation et hémorragie, deux fois pour hémorragie, deux fois enfin pour l'ulcère lui-même, après échec du traitement médical.

Neuf des 50 malades ont succombé, avec autopsie dans huit cas. La mort a été due six fois à l'hémorragie ou à la perforation. Un septième malade, opéré, succomba rapidement d'insuffisance corticosurrénale. La mort du huitième malade n'a pu être rapportée à une cause précise, mais à l'autopsie on trouva un ulcère duodénal cicatrisé. Ce fut encore le cas chez un autre malade porteur d'un ulcère gastrique cicatrisé et fibrosé.

Toutes les autres lésions provoquées par la corticothérapie étaient récentes et aiguës, avec un mécanisme de défense nettement aboli ou diminué.

Ces ulcères ont pris le type de lésions susceptibles d'accompagner la réaction d'alarme, l'anoxie, les brûlures graves et autres phénomènes aigus de "stress".

Autre statistique importante, celle de SAKKA concernant 16 cas de perforations gastro-duodénales : trois de siège gastrique, et treize de siège duodéal, concernant 9 hommes et 7 femmes entre 23 et 63 ans, avec un âge moyen prédominant entre 50 et 60 ans. La perforation a eu lieu huit fois en cours d'A.C.T.H., six fois en cours de cortisone, deux fois le traitement associait cortisone et A.C.T.H. La date des accidents a été précoce, entre le septième et le quatorzième jour en cas d'A.C.T.H., parfois même plus tôt : un cas étant survenu au cinquième jour du traitement. Quelques cas ont présenté des accidents plus tardifs.

La date de la perforation a été nettement plus tardive avec la cortisone, entre le douzième et le seizième jour. SAKKA insiste également sur l'absence de signification des doses administrées, mais attribue à la voie d'introduction une certaine importance. La voie intramusculaire semblerait davantage favoriser les accidents que la voie buccale.

Sur treize cas dans lesquels les antécédents digestifs ont été recherchés, ils ont été trouvés sept fois. Leur absence ne doit donc pas faire exclure le diagnostic de perforation digestive en cours de corticothérapie.

Ceci est d'autant plus important que la perforation peut ne pas donner la triade clinique classique d'antécédents digestifs - douleur - contracture, le syndrome complet n'ayant été vu ici que trois fois sur seize cas. Plus souvent par conséquent les signes sur lesquels on doit se fonder sont : douleur et contracture, mais en l'absence de passé digestif, la notion de corticothérapie est suffisante pour établir le diagnostic de perforation.

La douleur peut être atroce, ou sourde : elle persiste malgré l'arrêt du traitement, ce qui doit faire penser à la perforation. La douleur est généralement présente dès le début, la contracture est moins fréquente d'emblée et elle peut n'apparaître que secondairement, quelques heures ou même un jour plus tard. Ce qui permet de décrire des formes retardées, non exceptionnelles, dans lesquelles la contracture n'apparaît qu'après 8 à 36 heures, la douleur étant présente d'emblée, ou, elle aussi, tardive. On assiste donc à un début progressif avec douleur ne débutant pas brutalement, et défense pariétale discrète d'abord, puis s'accroissant alors que l'état général n'est pas altéré.

PATEL et SAKKA décrivent une forme hémorragique en trois temps, dans laquelle l'hémorragie annonce la perforation, et se fait précéder de nausées, de brûlures épigastriques ; c'est peu après la seconde hématomatose que la perforation se produit. Enfin, la forme hémorragique pure est possible, avec quelques douleurs gastriques initiales, suivies d'hématomatoses et de mélaena. L'arrêt du traitement peut amener la guérison. Mais

l'hémorragie peut aussi être terminale.

Dans les formes douloureuses pures enfin, il s'agit généralement d'un ulcère connu qui donne, en cours de traitement cortisonique, des signes de perforation menaçante. Dans un cas de GRAY, dans un cas de SMITH, l'arrêt du traitement, l'intervention chez la première malade, entraînent la guérison.

Les cas isolés sont très divers :

- voici par exemple l'observation de L. PERLES, concernant une femme de 60 ans traitée par cortisone pour une polyarthrite chronique évolutive datant de sept ans. C'est au bout de trois mois de traitement, après une dose globale de 9,100 g de cortisone, que survient la perforation duodénale.

- J. CATHALA et collaborateurs ont traité un nourrisson de neuf mois atteint de choc grave au cours d'un syndrome toxique, par la cortisone. L'enfant succomba, et à l'autopsie on constata la présence de lésions singulières, dont un véritable éclatement de la grosse tubérosité gastrique. Et les auteurs ont incriminé la cortisone comme responsable possible de cet accident.

JULIEN MARIE, cependant, ayant totalisé (en 1952) 200 observations de toxicose traitée par la cortisone, administrée il est vrai pendant 24 ou 48 heures seulement, n'a jamais observé de tels faits.

C'est la perforation d'un ulcère gastrique au cours d'un traitement par la cortisone, qu'a rapporté L. BONNET.

Depuis quelque temps, on utilise de

préférence d'autres dérivés cortisoniques, la métacortandracine en particulier, et l'on a également observé des accidents de perforation digestive au cours de son application. Tel a été le cas de MERKLEN, concernant un lupus érythémateux, sans aucun antécédent digestif, et traité par la métacortandracine. La perforation d'ulcus duodénal a nécessité l'intervention avec évolution favorable. MERKLEN insistait (en 1956) sur ce premier cas de perforation par ce nouveau dérivé. Mais à son propos, DUPERRAT apportait un cas analogue :

- chez une jeune femme de 29 ans, eczémateuse, ayant eu un ulcère du bulbe trois ans plus tôt, l'absorption deux jours de suite de deux comprimés de cortancyl fut suivie d'une crise brutale ayant fait craindre la perforation.

Ainsi, les accidents de perforation digestive n'ont rien de pathognomonique lorsqu'ils sont provoqués par la cortisone et ses dérivés, et les conditions étiologiques de leur apparition ne sont donc pas non plus constantes.

Le véritable intérêt de la question est ailleurs : c'est le mécanisme physiopathologique qui préside à ces perforations qu'il convient d'étudier. Et pour cela, nous verrons d'abord l'aspect anatomopathologique et histologique de ces lésions, car il apporte, nous allons nous en apercevoir, des notions utiles à cet égard.

- III -

ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

-:-

Réveillé ou provoqué, l'ulcère perforé survenu sous corticothérapie occupe les mêmes sièges, dans les mêmes proportions de fréquence, que toute autre lésion ulcéreuse digestive. L'ulcère duodéal va évidemment venir en tête, puis la perforation gastrique ; enfin, nous avons trouvé quelques rares cas de perforation colique, par exemple au niveau d'un diverticule.

SAKKA, sur 16 perforations chez des malades sous cortisone et A.C.T.H., dénombre trois lésions gastriques et neuf lésions duodénales. Dans la série de WOLLAEGER, je trouve 17 fois un ulcère gastrique, 25 fois un ulcère duodéal, et deux fois des ulcères gastro-duodénaux associés ; enfin dans deux cas, un ulcère du jéjunum, et neuf fois un ulcère post-gastrectomie. BONNET à propos de la perforation d'un ulcère gastrique au cours d'un traitement par cortisone, indique qu'il peut s'agir sur les clichés de la réactivation d'un ulcère ancien cliniquement guéri, mais, le plus souvent, il s'agit d'ulcères apparus chez des sujets n'ayant présenté antérieurement aucun signe gastrique, ou seulement des manifestations digestives banales. De telles lésions gastriques disparaissent rapidement après la cessation de la corticothérapie. Les constatations opératoires faites par BONNET ont

montré qu'il s'agissait d'un ulcère extrêmement récent, le tissu gastrique entourant la perforation présentait un aspect et une consistance absolument normaux, alors que dans les perforations habituelles, correspondant à des ulcères anciens, le tissu péri-orificiel est infiltré, cartonné et oedémateux ; il se déchire sous l'action des fils de suture. Cependant le pronostic des ulcères par cortisone est aggravé du fait qu'ils peuvent entraîner une péritonite asthénique à symptomatologie très atténuée, susceptible d'égarer le diagnostic.

Chez le petit malade de CATHALA, chez celui de JULIEN MARIE, c'est au niveau de la grosse tubérosité que siégeait une véritable déchirure perforant la paroi gastrique. MERKLEN, DUPERRAT ont observé des perforations duodénales à la suite de l'administration de métacortandracine.

Au niveau du côlon, et en dehors de la colite ulcéreuse, les dérivés cortisoniques peuvent être rendus responsables de perforation. SAKKA a vu un malade opéré d'urgence 24 heures après le début clinique des symptômes, pour une perforation de la partie initiale du grêle ; mais c'est aussi aux autres étages du grêle et du côlon que les perforations sont survenues dans les cas de SAUER (iléon), STRAUSS (perforations intestinales multiples constatées à l'autopsie, sans traduction clinique intra vitam), cas de MARCHAL concernant une Hodgkinienne traitée par A.C.T.H. ; perforations intestinales larges et irrégulières à type de larges brèches multiples, ayant entraîné une péritonite purulente diffuse, dans un cas de myélome traité par MARCHAL également par les dérivés de la cortisone.

A plus forte raison, la cortisone ou l'A.C.T.H. administrées chez un colitique ulcéreux ont-elles des chances d'entraîner la perforation d'une paroi intestinale déjà lésée. Au niveau du grêle, ces perforations par cortisone ont été illustrées par le cas de HALSTED qui estime que dans 4 % des cas traités par les hormones se constitue un ulcère duodénal radiologiquement vérifié. KIRSNER et PALMER ont vu un cas de perforation caecale chez un malade traité par corticothérapie, enfin PESSEL a décrit trois petites perforations du côlon transverse, TULIN un cas où deux perforations occupaient ce même segment. CHARRIER a signalé une perforation du côlon pelvien, siège occupé par les lésions cortisoniques observées par HALSTED et par TULIN. HALSTED a vu survenir des perforations au niveau de colite ulcéreuse dans trois cas sur 23 malades traités par corticothérapie. TULIN en signalait trois sur 17 malades, PESSEL une perforation multiple du côlon, KIRSNER et PALMER n'ont vu qu'une fois cette complication sur 40 cas traités, et ELIOTT n'a jamais vu cet accident sur 33 colites ulcéreuses traitées. Aucune complication non plus dans la série de 40 colites ulcéreuses traitées par WILMER.

°°°

Le plus souvent, il s'agit donc d'une perforation provoquée par le traitement hormonal, plutôt que du réveil d'un ulcère pré-existant. On trouve alors une perforation absolument souple, en tissu non infiltré, parfaitement régulière, faite comme à l'emporte-pièce. On la trouve parfois au niveau de la petite courbure, sur la face antérieure, mais le plus

souvent, sur la face antérieure de la première portion du duodénum. Les constatations opératoires ou nécropsiques ne font que confirmer ce que l'on sait de l'action des hormones corticosurrénales sur le tissu fibreux, le tissu de granulation cicatriciel et sur les phénomènes de réaction inflammatoire.

Dans une très belle et toute récente étude, LAMBLING et ses collaborateurs ont étudié l'aspect histologique des lésions gastriques provoquées expérimentalement et en clinique humaine par les dérivés cortisoniques.

Chez l'homme traité par la corticothérapie, les lésions ont consisté en foyers infarctoïdes et hémorragiques, en ulcérations avec infiltration mononucléée et multiplication vasculaire, en ulcération type Cruveilhier, reproduisant l'ulcère gastrique spontané, banal, enfin la perforation.

Les trois premiers types nous intéressent, car ils peuvent constituer les premières étapes de ce qui sera ultérieurement la perforation. Mais c'est sur cette dernière que nous insisterons davantage.

Les foyers infarctoïdes et hémorragiques réalisent une manière de purpura gastrique s'étalant en collerette sur l'antre, mais pouvant s'étendre au bulbe duodénal, ou au corps de l'estomac. Les éléments en sont très nombreux. Histologiquement, ce sont de petits foyers de nécrose superficielle, dépassant rarement la musculaire muqueuse, se bornant souvent à une petite érosion de la partie superficielle de la muqueuse. Il n'y a ni infiltration leucocytaire, ni sclérose.

Plus fréquentes sont les ulcérations, moins nombreuses, intéressant la muqueuse gastrique et souvent duodénale (DI). Moins nombreuses, ces lésions sont plus étendues, de quelques millimètres à plusieurs centimètres, arrondies ou ovalaires, parfois polycycliques, mais toujours à bord net, à l'emporte-pièce, sans bourrelet inflammatoire ou oedémateux périphérique. Le fond est plat ou vallonné, l'ulcération est superficielle, ou bien entame et même dépasse la musculuse. Ce qui caractérise ces ulcérations et les différencie de l'ulcère banal, rond de Cruveilhier, c'est l'absence de sclérose, de lésions de panvascularite et de névrite hypertrophique. Mais la prolifération vasculaire sous-muqueuse est intense. La muqueuse péri-ulcéreuse reste normale.

On a parfois trouvé à l'autopsie de malades ayant été traités par la delta-cortisone des ulcères gastriques banaux, pour lesquels évidemment on ne peut entièrement exclure l'association fortuite. Et dans certains cas, il semble bien s'agir soit d'un ulcère latent, méconnu, et antérieur à la corticothérapie ou parallèle à elle, soit de la reprise de l'ulcère guéri (comme dans les cas de CRAY, BERGENTZ).

Quant à la perforation, elle n'est pas exceptionnellement observée, surtout au niveau du duodénum avec un aspect à l'emporte-pièce. Au niveau de l'estomac, on trouve des ulcérations perforantes multiples, ou encore la perforation d'une seule de ces ulcérations. Dans un cas de LAMBLING, la perforation était camouflée par une coque de péritonite fibrinoïde, empêchant toute manifestation

clinique de se produire.

Sans pouvoir l'affirmer avec certitude, on est tenté de donner à ces quatre types de lésions des rôles évolutifs successifs, aboutissant à la perforation.

Des recherches expérimentales ont permis de provoquer chez le rat blanc, par l'administration par voie buccale ou parentérale de cortisone et de delta-cortisone, des lésions gastriques rappelant celles observées en clinique humaine. Trois types furent observés : l'ulcération, l'hémorragie, la gastrite, celle-ci étant érosive et diffuse. L'administration de cortisone per os n'a pas provoqué ces lésions, alors qu'avec la voie parentérale, la fréquence et l'intensité des lésions augmentent avec la dose de cortisone et de delta-cortisone. Un certain ordre chronologique a été observé, avec un premier stade d'épithélite érosive et congestion vasculaire, un second stade de guérison de certaines zones d'épithélite, ou au contraire des aggravations de celles-ci allant jusqu'à l'ulcère ; enfin au troisième stade, les réactions vasculaires ont disparu tandis que les ulcères subissaient une réépithéliation. Mais sous l'effet de la poursuite du traitement hormonal, certains ulcères s'aggravent, deviennent plus profonds, surtout par la deltacortisone. La cortisone au contraire augmente le pepsinogène des cellules principales.

On ne peut qu'être frappé du parallélisme existant entre les lésions expérimentales et les lésions observées en clinique humaine. Mêmes ulcérations gastriques multiples superficielles, sans infiltration inflammatoire, mêmes perturbations

vasculaires, même absence de réactions inflammatoires, et de sclérose à la périphérie des ulcérations. Mais chez le rat, la perforation ne se produit pas, pas plus que l'ulcère banal ; le duodénum est toujours épargné chez l'animal, dont les lésions n'atteignent que la portion glandulaire de l'estomac.

- IV -

ETUDE ETIOPATHOGENIQUE

Si les différentes hormones, cortisone, A.C.T.H., delta-cortisone, sont capables au même titre de provoquer des perforations digestives, encore faut-il reconnaître entre les traitements au cours desquels elles sont survenues, des différences profondes :

- par voie buccale, les dérivés cortisoniques ne provoquent pas de perforations digestives, celles-ci étant uniquement le fait de l'administration des produits par voie parentérale.

- La durée du traitement, les doses employées, ne paraissent pas jouer de rôle net.

La succession des lésions par contre va nous donner d'intéressantes précisions. Et il semble aujourd'hui établi que les troubles vasculaires d'abord, les perturbations biochimiques de la sécrétion gastrique, enfin l'effet bien connu des hormones sur le tissu de granulation, la réaction inflammatoire, doivent chacun à des titres divers, représenter les facteurs responsables des accidents qui nous occupent.

Les troubles vasculaires : Ils rendent compte des lésions initiales d'infarctus et d'hémorragie purpurique de la muqueuse digestive. Mais pourquoi ces perturbations vasculaires se produisent-elles sous l'action des dérivés cortisoniques ?

Ici, seules des hypothèses peuvent répondre. LAMBLING rapproche les lésions observées de celles qui ont été décrites dans le syndrome neuro-irritatif de REILLY et fait intervenir une possible réponse du système végétatif soumis à l'agression hormonale. Mais cette explication reste discutable, si l'on veut se souvenir que précisément la cortisone et ses dérivés protègent les tissus contre ces agressions, ces "stress" générateurs de tissu de granulation réactionnel...

° °

Les troubles biochimiques de la sécrétion gastrique. — Ils sont certains et bien établis par maints dosages effectués aussi bien en clinique humaine qu'en expérimentation. GRAY a attribué les ulcérations duodénales de la cortisone à une hyperactivité sécrétoire portant sur l'acide chlorhydrique et sur la sécrétion pepsinique. Mais chez les malades traités par corticothérapie, les tubages gastriques montrent que l'hyperchlorhydro-pepsie est inconstante, et surtout non parallèle, selon les constatations de HIRSCHOWITZ, à la réalisation des lésions. Mais au niveau de la muqueuse gastrique, la constitution des ulcérations et perforations se fait de telle sorte que le rôle d'une hypersécrétion paraît exclu. En effet, certaines lésions débutent dans la

profondeur de la muqueuse, donc à l'abri du suc gastrique, ou au moins en zone alcaline (LAMBLING). Les recherches expérimentales ont en outre montré que chez le rat, la cortisone provoque une hypochlorhydrie, et cependant des ulcérations gastriques. Aussi a-t-on proposé une autre explication :

- les lésions sont provoquées par un autre mécanisme que celui de troubles biochimiques, mais une fois constituées, elles sont entretenues, aggravées, évoluant jusqu'à la perforation, par l'action nocive de l'hyperchlorhydropepsie.

SMYTH à la suite de SPIRO et REIFENSTEIN, a étudié l'action de l'A.C.T.H. sur l'excrétion d'uropepsine, enzyme protéolytique normalement présent dans l'urine et qui est considéré comme exprimant l'activité peptique de l'estomac. On admet que cet enzyme dérive de la sécrétion de pepsinogène par les glandes gastriques dans le torrent circulatoire. SPIRO avait trouvé une élévation considérable et immédiate de l'uropepsine à la suite de l'administration d'A.C.T.H., et sa chute progressive à l'arrêt du traitement hormonal. Bien que l'uropepsine soit cliniquement et physiologiquement distincte de la pepsine du suc gastrique, cet auteur avait trouvé une élévation parallèle des deux substances après administration d'A.C.T.H. à un sujet. Les malades porteurs d'ulcères en activité ont souvent des excrétions élevées d'uropepsine, et SMYTH a trouvé un taux de 6.000 U. alors que le chiffre normal est de 2.000 U. Après administration d'A.C.T.H., ce taux s'est élevé à 16.000. U.

HIRSCHOWITZ a successivement discuté le rôle de l'acidité et de la pepsine, de l'uropepsinogène dans l'apparition des ulcères de la corticothérapie. Or chez son malade, l'ulcère préexistant a été réactivé par l'hormonothérapie sans augmentation préalable nette de la sécrétion de pepsine et d'acide chlorhydrique gastriques. Les taux sont demeurés normaux après trois jours de traitement hormonal. De plus, l'hyperchlorhydrie ne saurait expliquer les ulcères et perforations survenus au niveau du duodénum, rarement exposé à un suc gastrique non neutralisé.

GRAY et ses collaborateurs ont montré que le taux d'acide chlorhydrique et de pepsine dans le suc gastrique s'élève pendant la première semaine d'A.C.T.H. de façon inconstante et toujours modérée, cette élévation étant surtout importante plus tardivement, vers la deuxième ou troisième semaine de traitement. Les perforations, elles, se produisent le plus souvent précocement, parfois dans les premiers jours, rarement au bout d'une semaine. Il n'y a donc pas de concordance chronologique entre l'élévation de la teneur du suc gastrique en acide chlorhydrique et pepsine, et la survenue de la perforation. Cette hyperchlorhydrie est sans doute davantage le résultat que la cause des perforations digestives, hypothèse étayée sur le fait que les taux d'acide chlorhydrique et d'uropepsine dans la sécrétion gastrique augmentent progressivement avec la durée de l'ulcère duodénal (HIRSCHOWITZ).

On a également discuté du rôle joué par le taux de viscosité et la teneur en mucus du suc gastrique. Car ce taux, cette teneur

sont abaissés par la corticothérapie. Il semble qu'au début des manifestations digestives de la corticothérapie, la viscosité était nettement diminuée, ce qu'on ne constate pas avec cette intensité chez les malades traités par cortisone et dérivés, mais sans complications digestives. On pourrait donc attribuer à cette baisse de la viscosité du suc gastrique la réactivation des ulcères pré-existants, le mucus étant souvent considéré comme possédant un effet de protection de la muqueuse gastro-duodénale. La modification des caractères du mucus, la diminution quantitative de celui-ci, rendraient la muqueuse vulnérable à l'effet de digestion du contenu duodénal. Ainsi l'ACTH et la cortisone, en modifiant et diminuant le mucus, rendraient possible l'apparition des lésions ulcéreuses et des perforations secondaires.

Nous avons également invoqué le rôle éventuel de l'uropepsinogène, reflétant les modifications de la sécrétion de l'estomac en pepsine. HIRSCHOWITZ ayant établi une relation entre le taux de pepsine du suc gastrique à jeun et l'élimination urinaire de cet enzyme, conclut qu'une hypersécrétion gastrique de pepsine intervient dans la formation de l'ulcère digestif. Les autres examens ont montré simplement l'action biologique aujourd'hui bien connue des dérivés cortisoniques, augmentation de l'excrétion des 17 hydrocorticoïdes, bien que la chute des éosinophiles périphériques ne soit pas importante. TURNER a d'ailleurs montré que les réponses éosinopéniques étaient subnormales chez les ulcéreux. Quant aux modifications des électrolytes, sodium et potassium plasmatiques, créatinine,

valeurs de l'hématocrite, tension artérielle, courbe pondérale, tous ces signes ont été modifiés de la façon classique sous les effets corticosurrénaux du traitement hormonal.

°°°

L'action bien connue de la cortisone et de ses dérivés sur les réactions tissulaires inflammatoires et sur la granulation semble en définitive occuper le premier rang dans le mécanisme physiopathologique des perforations, que celles-ci se produisent au niveau d'ulcères anciens et cicatrisés par fibrose, ou en pleine muqueuse saine, réalisant ces lésions à l'emporte-pièce si typiques de la corticothérapie.

On avait constaté dès les débuts de l'hormonothérapie corticosurrénale que la cortisone agissait défavorablement sur la cicatrisation des plaies chez les malades traités par ailleurs par la cortisone (C. RAGAN, A.W. GROKOST, R.H. BOOTS, 1949), cela par une action dépressive sur la granulation cicatricielle. Par la suite, divers auteurs, RAGAN et collaborateurs, expérimentant la granulation des plaies expérimentales chez le lapin traité par cortisone, SPAIN, reproduisant ces expériences chez la souris, BAKER apportant dès 1950 des observations cliniques, avaient montré que la cortisone entraînait une dépression de tous les éléments du tissu de granulation, fibroblastes, vaisseaux sanguins, substance fondamentale. Les recherches avaient porté aussi bien sur les lésions cutanées que sur les lacunes crâniennes, les fractures, les incisions chirurgicales de la peau et de l'estomac.

On avait d'abord pensé qu'il s'agissait sur la cicatrisation des plaies d'un effet comparable à celui du scorbut. Cependant le taux d'acide ascorbique, ou vitamine C n'était pas considérablement abaissé chez les animaux expérimentés.

Dans d'autres expériences, on pratiqua des biopsies répétées au niveau de plaies chirurgicales chez l'homme recevant de l'A.C.T.H. Une semaine après l'incision, on ne découvrait encore aucune trace de cicatrisation des tissus mésenchymateux. Et comme, on le sait, la cicatrisation d'un ulcère digestif dépendant du bon état du tissu de granulation à la base de la lésion, on peut admettre que l'action dépressive des hormones cortico-surrénales sur la cicatrisation des ulcères gastro-duodénaux a également pour origine une diminution du processus de granulation, celui-ci étant empêché ou retardé si l'ulcère est déjà présent, le tissu de granulation cicatriciel étant dissous si la cicatrisation a déjà eu lieu auparavant.

Cette interprétation physiopathologique a été avancée dès les premières observations de perforations digestives chez les malades soumis à la corticothérapie. Elle a été reprise dans les travaux les plus récents, avec d'autant plus de poids que les constatations histologiques lui apportaient des éléments positifs.

Tout récemment, en effet, LAMBLING et ses collaborateurs rappelaient l'effet anti-inflammatoire de la cortisone et de ses dérivés, effet qui se manifeste aussi bien en clinique humaine qu'en expérimentation sur l'animal. Et ces auteurs ajoutaient :

"C'est là peut-être en définitive, le caractère le plus particulier des lésions observées".

En effet, SAKKA a en particulier décrit des lésions perforantes des parois digestives, lésions dites par lui "à l'emporte-pièce" et qui correspondent bien à cette absence de réaction proliférative présente dans les ulcères banaux de type Cruveilhier.

LAMBLING, de son côté, a insisté sur l'absence de réaction cellulaire et de sclérose dans la périphérie des lésions.

Si l'effet anti-inflammatoire de la corticothérapie doit être le grand responsable des aspects particuliers des lésions digestives susceptibles de compliquer ce traitement, il faut laisser la première place, au moins chronologique, aux perturbations vasculaires, "les plus précises", les différents facteurs s'intriquant sans doute entre eux, et dans des proportions variant d'un cas à l'autre, pour aboutir à des conditions favorisant et entretenant l'ulcère et la perforation, et peut-être aussi à des facteurs susceptibles de les déclencher.

La déduction pratique de ces constatations s'impose d'elle-même. Il y a lieu de procéder à une prophylaxie de ces accidents, en renonçant à la corticothérapie chez les anciens ulcéreux, aussi anciens, aussi guéris soient-ils. La prescription du traitement devra être précédée d'un examen du tractus digestif, tout signe gastrique ou duodénal susceptible de correspondre à une lésion doit selon les cas, faire renoncer à l'hormo-

nothérapie, ou si elle est impérieusement indiquée, la faire pratiquer avec toute la prudence et la surveillance qui s'imposent. Le dosage du pepsinogène excrété dans l'urine pourrait donner des indications intéressantes.

Pendant le traitement hormonal enfin, et alors même que le malade a paru indemne de tout signe ulcéreux, la surveillance s'impose encore, car le tableau clinique de perforation n'est pas toujours évident. Devant l'apparition d'une douleur et d'une contracture abdominales chez un malade sous corticothérapie, il faut admettre la perforation. Tous les signes fonctionnels, même banaux, brûlures épigastriques, surtout nocturnes, nausées, gastralgies, même minimes, toute douleur localisée épigastrique, ou diffuse, provoquée à l'examen, toute défense de la paroi, même discrète, doivent faire penser à la perforation, et commandent l'arrêt immédiat du traitement. Si cependant, l'intensité des signes commande l'intervention, celle-ci oblige au contraire à la poursuite de la corticothérapie, faute de quoi on exposerait le malade au double péril du choc opératoire et de l'insuffisance surrénale aiguë.

Dans la majorité des cas, le diagnostic reste douteux. C'est alors qu'il faut arrêter la cure, intensifier la surveillance des signes physiques, pratiquer le toucher rectal, l'examen radiologique des voies digestives.

L'évolution peut se faire vers la régression spontanée de tous les signes, ce qui ne doit pas faire cesser la sur-

veillance. Leur persistance doit faire procéder à une exploration chirurgicale. La même action anti-inflammatoire explique que les péritonites de ces perforations évoluent souvent à bas bruit. Il faut donc savoir les dépister, et, mieux, les prévenir par le traitement opératoire immédiat des lésions perforatives.

CONCLUSIONS

-:-

I.- Dès les premiers essais cliniques de la corticothérapie, par cortisone et A.C.T.H., les observateurs notèrent un retard de cicatrisation des plaies, par absence de granulation des tissus. Puis ces complications prirent la forme d'ulcères du tractus digestif, avec perforation fréquente, qu'il s'agisse de la réactivation de lésions anciennes cicatrisées, ou de la constitution de lésions nouvelles.

II.- Ces mêmes faits ont été observés avec les dérivés nouveaux, en particulier la deltacortisone. Il semble que ces complications, d'ailleurs rares, sinon exceptionnelles, ne se produisent pas après administration par voie buccale, mais soient réservées au traitement parentéral. La posologie, la durée du traitement ne semblent pas en cause, les perforations étant généralement précoces.

III.- Des recherches cliniques et expérimentales ont permis de préciser l'aspect anatomopathologique et histologique des perforations par corticothérapie. Plus que de réactivation d'ulcères anciens, il s'agit surtout de lésions perforatives à l'emporte-pièce, siégeant au niveau du duodénum, de l'estomac, du grêle ou du côlon, parfois multiples, et

toujours caractérisées par l'absence de réaction inflammatoire et de prolifération cellulaire qui marquent les ulcères banaux de type Cruveilhier. Les dosages biochimiques de la sécrétion gastrique, acide chlorhydrique, uropepsine, mucus, viscosité du suc gastrique, permettent de penser que de tels facteurs sont aggravants, mais non déclenchants, l'action anti-inflammatoire et anti-granulation des dérivés de la cortisone rendant probablement compte des perforations observées.

IV.- Ces accidents ne diminuent en rien la valeur chaque jour d'avantage affirmée de la corticothérapie ; on serait même tenté de dire qu'ils en confirment le mode d'action. Mais ils doivent être présents à l'esprit afin de dicter, dès que les premiers signes apparaissent, l'attitude appropriée, suppression du traitement, ou intervention sous corticothérapie.

-:-

Vu :
Le Président :
signé : L. de GENNES

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH.

- VI -

BIBLIOGRAPHIE

-:-

S. BERGENTZ

Ulcération of the stomach attending cortisone and corticotherapy
Acta Chir. Scand. n° 5 page 109
1955

S. BONFILS, J.P. HARDOUIN, G. ROSSI,

C. RICHIR, A. LAMBLING

Les ulcérations gastriques provoquées chez le rat blanc par la cortisone et la delta-cortisone
Arch.mal.app.dig. XLVI pages 385-399
1957

L. BONNET, A. DENIS, PERALDI

Perforation d'ulcère gastrique au cours d'un traitement par la cortisone
Soc. des Chirurgiens de Paris 4 déc.
1953

M. CACHIN, R. PERGOLA, R. LEVILLAIN,

R. SLAMA, B. DEBESSE

Delta-cortisone et ulcérations gastriques
Bull.Mém.Soc.Méd.Hôp.Paris LVI
pages 100-108 1957

J. CATHALA, P. AUZEPY, D. GRAVELEAU

A propos du traitement du choc au cours des syndromes toxiques. Perforations digestives après un traitement par cortisone
Soc.Pédiatrie 18 nov. 1952

M. COLARD

Action des hormones stéroïdes et
de l'ACTH sur la sécrétion gastri-
que du rat au pylore lié
Acta gastr. Belgica XIX pages 718-
729 1956

M. CONTE, J. CONTE-PARTI, J. RISTELHUEBER
J. DUHAMEL et col.

Escarres gastroduodénales multiples
chez deux malades traités par la
delta-1-déhydrocortisone
Arch.med.app.dig. XLVI pages 182-191
1957

Ch. DEBRAY, J.P. HARDOUIN, R. LAUMONNIER,
M. CERF, E. MARTIN

Les ulcères gastro-duodénaux de la
delta-cortisonethérapie
Semaine des Hôpitaux de Paris pages
3616-3626 1956

B. DUPERRAT

Réveil d'un ulcère duodénal après in-
gestion de 1 mg de métacortandracine
Bull.Soc.Fr.Dermatol. n° 2 page 157
mars -avril 1956

S.J.GRAY, J.A. BENSON, H.M. SPICO,
R.W. REIFENSTEIN

Effects of ACTH and cortisone upon
the stomach ; its significance in
the normal and peptic ulcer
Gastroenterology XIX pages 658-673
1951

B.I. HIRSCHOWITZ, B.H.P. STREETEN,
H.M. POLLARD, H.A. BOLDT jr

Role of gastric secretion in activa-
tion of peptic ulcers by cortico-
tropin
J.A.M.A. CLVIII pages 27-32 7 mai
1955

A. LAMBLING, M. CACHIN, M. CONTE et coll.
Les lésions gastriques provoquées
par les dérivés cortisoniques
Presse Médicale LXV pages 1695-1698
23 oct. 1957

F.P. MERKLEN, G.R. MELKI, P. HARTER
Perforation d'ulcus duodénal au
cours du traitement d'un lupus éry-
thémateux subaigu par la métacortan-
dracine
Bull.Soc.Fr.Dermat. n° 2 page 129
1956

P.B. MILLER, D.J. SANDWEISS
Perforation of a post-gastrectomy
stoma ulcer during cortisone thera-
py
Gastroenterology XXXI pages 400-403
oct. 1956

T.H. PALMER, P.J.H. MASON, A.C. ADAMS
Diverticulitis of the colon with
perforation during cortisone and
ACTH therapy
Journ.Maine Med.Assoc. XLVI pages
349-351 déc. 1955

L. PERLES
Un cas de perforation duodénale
sous cortisone
Ligue Franç. contre le Rhum. 14 janv.
1953

B. SAKKA
Perforations digestives et péritoni-
tes sous traitement hormonal à l'
ACTH et à la cortisone (étude clinique)
Thèse de Paris 1954 dactyl. 175 pp.
Presse Méd. LXIII pages 552-554 16
avril 1955

D.J. SANDWEISS

Effects of adrenocorticotropic hormone and of cortisone on peptic ulcer, clinical review
Gastroenterology XXXVII pages 604-616 nov. 1954

F. SIGUIER, J.I. WELTI, R. LOMBOSO,
J. HANAUT

Accidents digestifs graves dans la thérapeutique hormonale par ACTH et cortisone.
Arch.mal.app.dig. XLII pages 129-143 1953

G.A. SMYTH

Activation of peptic ulcer during pituitary adrenocorticotropic hormone therapy. Report of three cases
Journ.Am.Med.Assoc. CXLV pages 474-477 17 fév. 1951

E.E. WOLLAEGER

Untoward effects of cortisone and corticotropin on gastro-intestinal tract
Minnesota Med. XXXVII pages 626-628 sept. 1954.

TABLE DES MATIERES

- :-

	Pages
I.- Avant-Propos	13
II.- Etude clinique	19
III.- Etude anatomopathologique...	25
IV.- Etude étiopathogénique.....	32
V.- Conclusions	42
VI.- Bibliographie.. ..	44

- :-

SERMENT

--

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--

